

УДК 616.441:519.876

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Кочегуров, Л.И. Константинова, В.В. Марченко, Н.Г. Абдулкина*, Н.П. Степаненко*

Томский политехнический университет
 *ФГУ «ТНИИ КиФ ФМБА России», г. Томск
 E-mail: vlad_marchenko@mail.ru

Рассмотрена нелинейная динамическая модель организма при нормальном функционировании, на основе которой сформирован соответствующий интегральный показатель здоровья с использованием евклидова расстояния исследуемого объекта от эталонного, позволяющий получать индивидуализированные оценки состояния пациента по наблюдениям. Рассчитанные значения интегрального показателя здоровья для 3-х групп детей с различными патологиями щитовидной железы позволили доказательно оценить эффективность курса реабилитационной терапии и выявили особенности реагирования детей на лечение в зависимости от формы нозологии.

Ключевые слова:

Интегральный показатель, шкалирование, диаграмма Парето, функция Харрингтона, щитовидная железа.

Йоддефицитные заболевания являются одними из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным Всемирной организации здравоохранения [1] более чем для 1,5 млрд жителей Земли существует повышенный риск недостаточности потребления йода, у 655 млн человек имеется увеличенная щитовидная железа (эндемический зоб), а у 43 млн — выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности.

В настоящее время в связи с широкой распространенностью тиреоидная патология, а именно йоддефицитные заболевания, становится проблемой не только медицинской, но и социально значимой — государственной [2]. Влияние гормонов щитовидной железы (ЩЖ) наиболее значимо в так называемые критические периоды, к которым относится и подростковый период. В регионах, эндемичных по содержанию йода в окружающей среде, у каждого четвертого и чаще ребенка встречается зоб той или иной степени [3, 4].

Томский НИИ курортологии и физиотерапии одним из первых стал искать возможности применения математических методов при компьютерной обработке имеющейся у них информации. В частности, активное обоюдное сотрудничество было налажено между НИИ курортологии и кафедрой прикладной математики Томского политехнического университета по разработке новых методов диагностики и реабилитации детей с заболеваниями щитовидной железы.

Врачи, занимающиеся лечением и профилактикой заболеваний щитовидной железы, сталкиваются с рядом проблем:

- слишком большое количество регистрируемых и анализируемых лабораторных показателей;
- длительность и дороговизна процедуры оценки состояния пациента по лабораторным показателям;
- отсутствие доказательного способа оценки эффективности лечения.

Вследствие перечисленных проблем, медики работают в условиях повышенной нагрузки, что увеличивает риск допущения ими ошибки при постановке диагноза и выборе курса реабилитационной терапии.

Отсюда вытекает **цель настоящей работы**: разработка индивидуального интегрального показателя здоровья для объективной оценки состояния детей с заболеваниями ЩЖ и доказательной оценки эффективности санаторно-курортной реабилитации.

Объектом исследования в данной работе являются дети и подростки в возрасте от 7 до 15 лет с эндемическим зобом и ожирением в качестве сочетанной патологии. Состояние детей оценивалось при поступлении ребенка на лечение и по окончании курса реабилитации. Показателями, измеряемыми у детей, являлись клинические и лабораторные данные: показатели иммунной системы, результаты химического и гормонального анализа крови. Для каждого показателя были заданы верхняя и нижняя границы нормы.

Формально исходная информация о лабораторных показателях может быть представлена в виде матрицы X_{mn} :

$$X_{mn} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_{m1} & x_{m2} & \dots & x_{mn} \end{pmatrix},$$

где n — число показателей; m — число детей.

Кроме того, имеем векторы, характеризующие диапазон нормы для каждого показателя, где $(x_{1н}, \dots, x_{mн})$ и $(x_{1в}, \dots, x_{mв})$ — нижняя и верхняя границы нормальных значений показателей для здоровых детей.

Такая форма представления дает возможность использовать системные методы моделирования при решении задач, связанных как с выбором информативных показателей, так и с разработкой на их основе интегральных индексов здоровья.

Для формирования обобщенных показателей оценки состояния исследуемого объекта и его изменений применим аппарат описания нелинейных динамических систем. При этом необходимо учесть особенности функционирования биологических объектов, заключающиеся в том, что для них характерны устойчивые равновесные состояния, которые поддерживаются внешними и внутренними энергетическими ресурсами и вблизи которых совершаются циклические обменные процессы. Сами равновесные состояния в зависимости от внешних условий могут изменяться во времени или сохранять постоянные значения на определенном отрезке времени. Поэтому имеет смысл рассматривать свойства таких систем и их характеристики в небольшой области, определяемой допустимыми значениями отклонений от равновесного состояния.

Введем понятия динамических систем, их переменных состояния и определим эффекты движения таких систем. Для этого воспользуемся общепринятой формой математического описания систем и обозначим $X(t) = \{x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)\}$ – переменные состояния; $U(t) = \{u_1(t), u_2(t), \dots, u_r(t)\}$ – их измерения; $W(t) = \{w_1(t), w_2(t), \dots, w_l(t)\}$ – внешние и внутренние энергетические ресурсы. В простейшем случае $U(t) = C \cdot X(t)$, где C – единичная матрица. В общем случае система нелинейная, характеризуется равновесными значениями переменных $X_0(t)$, $W_0(t)$, которые могут изменяться со временем, и их колебаниями в некоторых допустимых пределах. Для введения эффекта движения систем (а именно это представляет интерес) воспользуемся фазовым представлением координат состояния и введем вектор $\vec{y}(t) = \{x(t), \dot{x}(t)\}$.

Динамической системой называется система, описываемая дифференциальным уравнением в виде:

$$\dot{Y}(t) = F_Y(\vec{Y}(t), \vec{W}(t)), \quad (1)$$

где F_Y – векторное силовое поле.

С использованием переменных состояния уравнение (1) можно переписать в виде:

$$\dot{X}(t) = F_X(X(t), \dot{X}(t), \vec{W}(t)). \quad (2)$$

Здесь F_X – векторная силовая функция, определяющая движение системы в некоторой области.

По структуре уравнение (2) описывает поведение векторного осциллятора, устойчивые колебания которого вблизи равновесного состояния поддерживаются компенсацией потерь за счет внешних и внутренних ресурсов. Как уже говорилось выше, в фазовом пространстве такие траектории ограничены некоторой гиперповерхностью, удовлетворяющей условию

$$(X(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X(t) - X_0) + (\dot{X}(t) - \dot{X}_0)^T \cdot Q \cdot (\dot{X}(t) - \dot{X}_0) = V = \text{const}. \quad (3)$$

Здесь P и Q – положительно определенные симметричные матрицы.

В одномерном случае гиперповерхность выражается в плоскость, ограниченную эллипсом.

Второе слагаемое выражения (3) определяет эффекты движения системы и может служить обобщенной оценкой функционирования систем на отрезке времени $[t, t_1]$:

$$\gamma = \frac{(\dot{X}(t) - \dot{X}_0)^T \cdot Q \cdot (\dot{X}(t) - \dot{X}_0)}{V} = 1 - \frac{(X(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X(t) - X_0)}{V}.$$

В точках $X(t) = X_0(t)$ скорость равна нулю $\dot{X}_0(t) = 0$ и $V_0 = (X_0(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X_0(t) - X_0)$, тогда

$$\gamma = 1 - \frac{(X(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X(t) - X_0)}{(X_0(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X_0(t) - X_0)}.$$

Введем показатель:

$$\kappa = \sqrt{\gamma - 1} = \sqrt{\frac{(X(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X(t) - X_0)}{(X_0(t) - X_0)^T \cdot P \cdot (X_0(t) - X_0)}}. \quad (4)$$

Здесь изменения κ находятся в пределах $0 \leq \kappa \leq 1$, причем $\kappa = 1$ соответствует здоровью, а $\kappa = 0$ указывает на болезнь.

Перед применением разработанного критерия на практике требуется решить следующие задачи:

- выбрать информативные показатели из общего числа регистрируемых, определить равновесные значения и допустимые отклонения;
- выбрать метод шкалирования исходных данных с целью приведения их к единой безразмерной системе измерений для последующего объединения в интегральный показатель здоровья;
- разработать метод оценки эффективности лечения на основе интегрального показателя здоровья.

Для выделения информативных показателей была использована диаграмма Парето, являющаяся с одной стороны достаточно простой для понимания врачами и не требующей сложных программных решений, с другой стороны обеспечивающей необходимую скорость и точность вычислений.

Диаграмма Парето представляет собой столбиковую диаграмму, в которой каждый столбец отражает относительный вклад каждого элемента в изучаемую проблему, причем все они расположены в убывающем порядке по степени кумулятивного вклада слева направо.

Согласно правилу построения диаграммы Парето, по исходным данным определяется число отклонений каждого показателя от нормы:

$$a_{ji} = \begin{cases} 0, & \text{если } x_{ji} \in (x_{in}, x_{ig}); \\ 1, & \text{если } x_{ji} \notin (x_{in}, x_{ig}); \end{cases}$$

$$b_i = \sum_{j=1}^m a_{ji},$$

где b_i – число отклонений i -го показателя; x_{ji} – значение i -го показателя j -го пациента; (x_{in}, x_{iv}) – нижняя и верхняя граница нормы i -го показателя; $i=1, \dots, n$; n – количество показателей.

Полученные отклонения располагаются в порядке убывания, и строится столбиковая диаграмма, как показано на рис. 1.

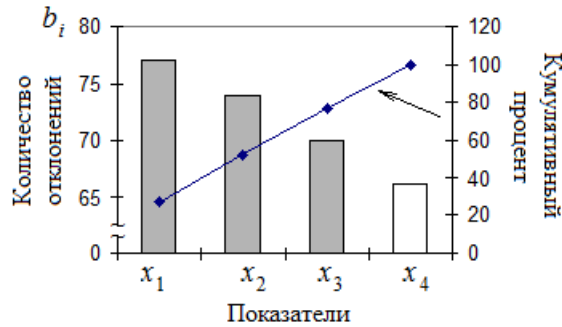


Рис. 1. Пример построения диаграммы Парето

Затем вычисляется процент отклонений каждого показателя от общего числа отклонений и на график наносится линия кумулятивного процента.

Определение информативных показателей производится на основании их кумулятивного процентного вклада в изучаемый процесс. В нашем случае за наиболее информативные принимались показатели, дающие вклад около 80 %.

При расчете интегрального показателя здоровья (ИПЗ) возникает необходимость объединения переменных разного масштаба. Чтобы сделать корректным сопоставление значений различных лабораторных признаков, как правило, применяется процедура шкалирования. Основными вопросами шкалирования входной информации являются, во-первых, выбор приемлемой шкалы, во-вторых, выбор функции принадлежности.

В ряде работ [5–9] предлагается использовать шкалу соответствий между отношениями предпочтений в эмпирической и числовой системах в виде стандартных отметок (шкалы предпочтений, табл. 1).

Таблица 1. Эмпирические и числовые соответствия шкалы предпочтений, усл. ед.

Эмпирическая система	Числовая система
Очень хорошо	1,00...0,80
Хорошо	0,80...0,63
Удовлетворительно	0,63...0,37
Плохо	0,37...0,20
Очень плохо	0,20...0,00

Для этого применяют так называемые функции принадлежности [5–7], на основе которых формируются индексы здоровья и определяются зоны предпочтительного (желательного) состояния, обозначаемые буквой « d » – от англ. *desirable* – желательный. Эти функции представляют собой способ перевода натуральных значений в единую безразмерную числовую шкалу с фиксированными границами.

Конкретные способы реализации функции принадлежности могут быть весьма разнообразны: экспертные функции, простые аналитические функции, функция Харрингтона и др.

В данной работе использовалась функция принадлежности Харрингтона [5] (рис. 2), которую в общем виде можно записать

$$\ln d(z_i) = -e^{-z_i}, \quad (5)$$

$$z_i = \frac{x_i - x_{in}}{x_{iv} - x_{in}},$$

где d – функция принадлежности; z_i – кодированное значение i -го показателя, представляющее собой безразмерную величину; x_i – значение i -го показателя в исходной шкале; x_{in} , x_{iv} – нижняя и верхняя границы нормы соответственно для i -го показателя в исходной шкале.

В таком виде функцию Харрингтона можно использовать для показателей, ограниченных снизу. Если же показатель имеет ограничение сверху, то необходимо использовать «зеркальную» функцию Харрингтона:

$$\ln d(z) = -e^z. \quad (6)$$

Если показатель имеет двусторонние ограничения, то следует взять должное значение показателя или вычислить среднее значение на интервале ограничений, если должное значение не задано, а затем воспользоваться формулой (5) для левой части интервала ограничений, и, соответственно, формулой (6) для правой части.

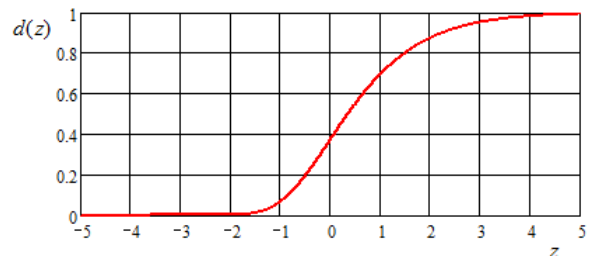


Рис. 2. График функции Харрингтона для показателей, ограниченных снизу

После шкалирования и приведения исходных показателей к интервалу $[0-1]$, формула (4) примет вид и фактически совпадает с формулой вычисления евклидова расстояния:

$$\kappa = \sqrt{\frac{(d_1 - 1)^2 + (d_2 - 1)^2 + \dots + (d_n - 1)^2}{n}} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (d_i - 1)^2}, \quad (7)$$

где d_i – значения исходных показателей x_i , приведенные к интервалу $[0-1]$; n – число показателей.

При вычислении евклидова расстояния определяется насколько далеко отстоит исследуемый пациент от здорового человека, у которого ранжированные значения всех показателей равны единице.

Для медицинских работников интегральный показатель удобно представить в процентах. Для этого необходимо отнять значение κ , вычисленное по формуле (7), для конкретного пациента от единицы, чтобы получить результат в виде текущего значения уровня здоровья для пациента, а не как отклонение от нормального значения:

$$\text{ИПЗ} = (1 - \kappa) \cdot 100 \% \quad (8)$$

Для принятия решения о состоянии здоровья пациента интервал значений ИПЗ от 0 до 100 % можно разделить на так называемые уровни здоровья в соответствии со шкалой Харрингтона (табл. 2).

Таблица 2. Шкала соответствия интегрального показателя уровню здоровья

ИПЗ, %	Уровень здоровья
100...80	Нормальный
80...63	Незначительное снижение
63...37	Умеренное снижение
37...20	Значительное снижение
20...0	Выраженное снижение

Рассматриваемый метод индивидуальной оценки состояния здоровья человека на основе клинико-функциональных показателей не только обеспечивает возможность принимать достаточно объективные решения, но и позволяет использовать их при оценке эффективности санаторно-курортного лечения. Для этого необходимо определить ИПЗ до и после курса лечения. Кроме того, введение интегрального показателя позволяет в дальнейшем прогнозировать эффект назначаемой терапии.

Для экспериментальной проверки разработанного показателя совместно с Томским НИИ Курортологии и физиотерапии была набрана группа детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 15 лет с заболеваниями ЩЖ и ожирением в качестве сочетанной патологии. Состояние каждого ребенка оценивалось при поступлении на лечение и по окончании курса реабилитации на основании набора лабораторных данных, а также по результатам гормонального и химического анализа крови.

Для исследований дети были поделены на группы: по характеру ожирения на гипоталамическое (ГО) и конституционально-экзогенное (КЭО).

Прежде всего, методом Парето были выделены информативные показатели из общего числа лабораторных данных по группам. В результате набор анализируемых лабораторных показателей был сокращен в 2 раза (с 34-х до 17-ти показателей).

Выделены различия в составе информативных показателей для различных групп пациентов, что позволит врачам лучше понять их особенности и дифференцированно подойти к составлению плана лечебных процедур.

По формуле (8) рассчитан интегральный показатель здоровья (табл. 3) для всех показателей, а так

же для информативных и неинформативных показателей по отдельности по группам. Полученные результаты подтверждают правильность выделения информативных показателей, и доказывают возможность их использования для оценки состояния детей без потери значимой информации. Кроме того, отделение неинформативных показателей позволяет избавиться от «шума» и лучше разглядеть картину, характеризующую состояние пациента.

Таблица 3. Интегральный показатель здоровья (КЭО)

Интегральный показатель здоровья	Все показатели		Информативные		Неинформативные	
	До, %	После, %	До, %	После, %	До, %	После, %
Незначительное снижение	45,53	64,23	47,15	66,66	98,38	99,19
Умеренное снижение	27,64	33,33	25,20	31,71	0,81	0,81
Значительное снижение	4,07	2,44	4,07	1,63	0,00	0,00
Выраженное снижение	22,76	0,00	23,58	0,00	0,81	0,00

Анализ динамики интегрального показателя здоровья по заболеваниям до и после лечения (табл. 4) доказательно продемонстрировал эффективность проведенного курса реабилитации. Однако примерно у 20 % детей в каждой группе лечение не пошло на пользу, в группе ГО ухудшение наступило у 34 %. Также довольно велик процент тех, на кого лечение не оказало эффекта. Нужно сказать, что для многих детей лечение оказалось эффективным, например, в группе КЭО у 45 % в результате курса реабилитации наступило улучшение (из них у 25 % – значительное).

Таблица 4. Изменение состояния детей для групп КЭО и ГО

Изменение ИПЗ	КЭО, %			ГО, %		
	Все	Информ.	Неинформ.	Все	Информ.	Неинформ.
Снижение	18,70	17,89	17,07	41,46	34,15	26,83
Без перемен	37,40	37,40	60,16	31,71	36,59	58,54
Повышение	17,89	19,51	17,07	12,20	14,63	9,76
Значительное повышение	26,02	25,20	5,69	14,63	14,63	4,88

Проведен анализ вклада отдельных показателей в изменение значения интегрального показателя здоровья. В результате установлено, что некоторые лабораторные показатели, причем даже те, которые имеют высокий процент отклонений от нормы, остаются незадействованными в ходе лечения. В то же время у одних детей определённый показатель стремится к норме, у других – наоборот, отклоняется от неё. Этот факт, еще нуждается в осмыслении и объяснении с медицинской точки зрения.

Выводы

Разработан индивидуальный интегральный показатель здоровья, основанный на динамической модели исследуемого объекта, заключающийся в вычислении евклидова расстояния исследуемого объекта от эталонного и отличающийся шкалированием исходных данных с помощью функции принадлежности Харрингтона. Показатель служит для объективной оценки состояния здоровья пациентов с заболеваниями щитовидной железы и доказательного определения эффективности лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста / Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. — Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — 2003. — Режим доступа: <http://www.who.int/res-eaarch/ru/>. — 22.04.2009.
2. Мурашко Е.В., Осокина Г.Г. Современные аспекты синдрома вегето-сосудистой дистонии у детей и подростков: клиника, диагностика. Подходы к терапии // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 49–50.
3. Щеплягина Л.А. Медико-социальные последствия роста напряженности зубной эндемии для детей и подростков / Тирод Россия. Сб. лекций. — М.: Медицина, 1997. — 142 с.
4. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2. — № 12. — С. 498–508.
5. Бубнов Е.А., Скороходов Д.И. Шкалирование входной информации в корабельных системах информационной поддержки [Электронный ресурс]. — 2000. — Режим доступа: <http://grinda.info/control/skalir/skalir.htm>. — 22.04.2009.
6. Дегтева О.А. Инвестирование в высшее образование как фактор развития социально-экономических систем: Автореф. дис. ... канд. экон. наук. — М., 2007. — 25 с.
7. Зазнобина Н.И. Оценка экологической обстановки в крупном промышленном центре по степени антропогенной нагрузки с помощью обобщенной функции желательности // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. — 2007. — № 2. — С. 115–118.
8. Казаков В.Ф., Серебряков В.Г. Бальнеотерапия ишемической болезни сердца. — М.: Медицина, 2004. — 256 с.
9. Савченко В.М. Унифицированная стандартизация значений показателей исследования в клинической пульмонологии // Украинский пульмонологический журнал. — 2002. — № 3. — С. 22–25.

Поступила 22.04.2009 г.

УДК 004.9:519.252

ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.А. Ананина, Л.Ф. Писарева, В.А. Фокин*

НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск

E-mail: epidem@oncology.tomsk.ru

Разработана информационная система для оценки факторов риска возникновения онкологических заболеваний на основе анализа результатов анкетирования населения. Методом мета-анализа выявлены обобщенные факторы риска и построена прогностическая модель оценки индивидуального риска возникновения рака молочной железы.

Ключевые слова:

Информационные системы, факторы риска, злокачественные новообразования.

Введение

Компьютерные технологии и разрабатываемые на их основе программно-технические средства и информационные системы являются универсальным инструментом, использующимся в биомедицинских исследованиях и практическом здравоохранении для формирования структурированных массивов данных, их анализа и принятия решений на основе алгоритмов обработки в соответствии с

В результате выделения информативных показателей число анализируемых лабораторных данных сокращено в два раза, что позволило существенно снизить расходы на обследование пациентов.

Рассчитан обобщенный индекс здоровья для двух групп детей с различными формами тиреопатологии, подтвердивший правильность выделения информативных показателей и позволивший доказательно оценить эффективность проведенного курса реабилитации.

целями пользователя [1–3]. В практику здравоохранения прочно вошло понятие «скрининг» — массовое периодическое обследование практически здорового населения с целью выявления ранних стадий опухолей, лечение которых дает хороший прогноз. При этом важное место отводится как диагностическому (опухолевый процесс распознается на стадии прогрессии опухоли), так и профилактическому скринингу, при котором формируются